



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

**HİPOTİROİD HASTALARDA KALP TİPİ YAĞ ASİT BAĞLAYICI PROTEİN (K-YABP) DÜZEYLERİNİN KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI (KİMK) İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZM. DR. GÜLSÜM GÖNÜLALAN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

KONYA

2013



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

**HİPOTİROİD HASTALARDA KALP TİPİ YAĞ ASİT BAĞLAYICI PROTEİN (K-YABP) DÜZEYLERİNİN KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI (KİMK) İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZM. DR. GÜLSÜM GÖNÜLALAN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. MUSTAFA KULAKSIZOĞLU

KONYA

2013

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmemi sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Kaya, Prof. Dr. Mustafa Sait Gönen, Prof. Dr. Mehtap Çakır, Doç. Dr. Feridun Karakurt'a en içten şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerisi her fırsatta destek olan ve tezim için bana ışık tutan çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kulaksızoğlu'na

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları yan dal eğitimim süresince birlikte çalışmaktan sonsuz mutluluk duyduğum Yrd. Doç Dr. Süleyman Hilmi İpekçi, Uzm. Dr. Mine Öztürk, Uzm. Dr. Elif Turan, Uzm. Dr. Bülent Savut'a

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları yan dal eğitimim esnasında bana destek olan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dahiliye Ana Bilim Dalı'nda görevli asistan arkadaşlarıma,

Klinik ve poliklinikte birlikte çalıştığım hemşire arkadaşlarıma ve personele,

Yetişmemde büyük emeği geçen sevgili aileme, bana her alanda destek olan sevgili eşim Umut Gönülalan ve biricik oğlum Deniz Gönülalan'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülsüm Gönülalan

ÖZET

AMAÇ: Hipotiroidi toplumda sık karşılaşılan ve kardiyovasküler komplikasyonlarla seyredabilen bir tiroid hormon eksikliği durumudur. Bu çalışmada aşikar hipotiroidisi olan hastalarda, subklinik hipotiroidisi olan hastalarda KİMİK ölçümleri ve son yıllarda ateroskleroz ile ilişkilendirilen kardiyomyositlerden çeşitli durumlarda salınabilen K-YABP düzeylerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında farklı olup olmadığı ve aşikar hipotiroidi hastalarında 6 aylık levotiroksin replasman tedavisinin bu parametreler üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

YÖNTEM: Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvuran,40 aşikar hipotiroidi , 40 subklinik hipotiroidi tanısı almış hastalarla 30 sağlıklı birey karşılaştırıldı. Gruplar demografik bulgular, serum lipid ve tiroid hormon panelleri serum K-YABP ve KİMİK ölçümleri açısından karşılaştırıldı. Ayrıca aşikar hipotiroidi nedeniyle 6 aylık levotiroksin replasman tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum K-YABP ve KİMİK ölçümleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aşikar hipotiroidili hastaların serum total kolesterol, LDL kolesterol ve K-YABP düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). KİMİK ölçümleri de aşikar hipotiroidili hastalarda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Benzer parametrelerde subklinik hipotiroidili hastalardaki değerler kontrol grubuna göre daha yüksek saptansa da istatistiksel bir fark bulunmuyordu. Aşikar hipotiroidi hastalarında serum K-YABP ile KİMİK ölçümü arasında hafif düzeyde pozitif korelasyon saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aşikar hipotiroidili hastalarda 6 aylık levoritoksin tedavisi sonrası serum K-YABP değerleri ve KİMİK ölçümleri tedavi öncesi değerlere göre anlamlı olarak azalmaktaydı ($p<0,05$).

SONUÇ: Bu çalışma hipotiroidi ve K-YABP ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Bu sonuçlar aşikar hipotiroidi hastalarında ateroskleroz gelişimine yatkınlık olduğunu ve K-YABP yüksekliğinin subklinik ateroskleroza belirlemede bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını göstermesi bakımından erken bir belirteç olabilir. Altı aylık levotiroksin tedavisi aşikar hipotiroidi hastalarında K-YABP düzeylerini ve KİMİK’ni azaltarak

kardiyovasküler risk açısından koruyucu bir tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak daha geniş hasta sayıları ile tüm aterosklerotik sürecin araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Ateroskleroz, Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, Karotis intima media kalınlığı, Hipotiroidi, Levotiroksin

ABSTRACT

AIM: Hypothyroidism is a frequently seen disease with cardiovascular complications and absence of thyroid hormone. We aimed to investigate the CIMT measurements and blood H-FABP levels in patients with overt and subclinical hypothyroidism. We also aimed to evaluate the alteration in CIMT and H-FABP levels after six months of levothyroxine treatment.

METHODS: We evaluated 40 patients with overt hypothyroidism, 40 patients with subclinical hypothyroidism and 30 patients as control in our clinic. We compared the groups according to demographic data, blood lipid and thyroid hormone levels, CIMT measurements and blood H-FABP levels. We also compared the patients with overt hypothyroidism after levothyroxine treatment.

RESULTS: Blood total cholesterol, LDL cholesterol and H-FABP levels were significantly increased in patients with overt hypothyroidism ($p < 0,05$). CIMT was also significantly increased in patients with overt hypothyroidism ($p < 0,05$). There was not a significant correlation between CIMT and H-FABP levels in patients with overt hypothyroidism. The CIMT and H-FABP levels significantly decreased after levothyroxine treatment in patients with overt hypothyroidism ($p < 0,05$).

CONCLUSION: This is the first study that aimed to investigate the relationship between hypothyroidism and H-FABP levels. Our results showed that H-FABP might be used as marker to detect the subclinical atherosclerosis in patients with hypothyroidism. Levothyroxine treatment could protect patients from the cardiovascular complications in hypothyroidism according to decreased levels of H-FABP and CIMT.

KEY WORDS: Atherosclerosis, Carotid intima-media thickness, Heart type fatty acid binding protein, Hypothyroidism, Levothyroxine

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. Giriş.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1 Tiroid Fizyolojisi.....	3
2.1.1 Hormon Sentezi ve Dolaşımı.....	3
2.1.2 Hormon Metabolizması.....	4
2.1.3 Tiroid Fonksiyonunun Düzenlenmesi.....	4
2.2 Hipotiroidi.....	5
2.2.1 Epidemiyoloji.....	5
2.2.2 Etiyoloji.....	5
2.2.3 Klinik Bulgular.....	6
2.2.4 Laboratuvar Bulguları ve Metabolik Değişiklikler.....	7
2.2.5 Hipotiroidide Kardiyovasküler Değişiklikler.....	7
2.2.6 Hipotiroidi ve Ateroskleroz.....	9
2.3 Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK).....	11
2.4 Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (K-YABP).....	12
3. Materyal-Metod.....	14
3.1 Serum K-YABP Düzeyi Ölçümü.....	14
3.2 Ultrasonografi Eşliğinde KİMK Ölçümü	14
3.3 İstatistiksel Analiz.....	15
4. Bulgular.....	16
4.1 Demografik ve Laboratuvar Bulguları.....	16
4.2 Serum K-YABP Ölçümü Bulguları.....	18
4.3 KİMK Ölçümü Bulguları.....	20
4.4 Aşkar Hipotiroidi Hastalarında K-YABP ve KİMK İlişkisi.....	22
5. Tartışma.....	23
6. Sonuç ve Öneriler.....	28
7. Kaynaklar.....	29

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1.1: Grupların demografik ve laboratuvar bulguları.....	17
--	-----------

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 4.2.1: Grupların ortalama serum K-YABP düzeyleri.....	19
Şekil 4.2.2: Aşıkâr hipotiroidili hastalarda 6 aylık levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrası ortalama serum K-YABP düzeyleri.....	19
Şekil 4.3.1: Grupların ortalama KİMK ölçümleri.....	21
Şekil 4.3.2: Aşıkâr hipotiroidili hastalarda 6 aylık levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrası ortalama KİMK ölçümü	21

KISALTMALAR DİZİNİ

AD: Anlamalı değil.

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

KİMK: Karotis intima-media kalınlığı

K-YABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

T3: Triiodotironin

T4: Tetraiodotironin

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

1. GİRİŞ

Hipotiroidi toplumda sık karşılaşılan bir tiroid hormon eksikliğidir ve kadınlarda 0,6-12/1000, erkeklerde ise 1,3-4/1000 sıklığında görülür (Vanderpump 2011). Yüksek TSH ve düşük serbest T4 oranları gözlenen Aşık Hipotiroidi'den farklı olarak yüksek TSH ve normal serbest T4 oranları ile seyreden Subklinik Hipotiroidi de bulunmaktadır (Almandoz and Gharib 2012). Hipotiroidi bulguları yorgunluk, cilt kuruluğu, kabızlık, soğuk intoleransı, kilo alımı gibi hafif semptomlardan hastalığın ilerlemesiyle çok sayıda organın etkilendiği daha şiddetli semptomlar olan bir durumdur. (Zulewski ve ark. 1997).

Aşık hipotiroidide en sık kardiyovasküler semptom ve bulgular bradikardi, düşük nabız basınçlı sistemik hipertansiyon, ortalama arteriyel basınçta artma, egzersiz toleransında azalma, uzamış QT ve düzleşmiş veya ters T dalgası'dır (Fredlund and Olsson 1983, McAllister 1995, Klein and Ojamaa 2000). Subklinik hipotiroidili hastalarda parasempatik sinir sisteminde bozulma ve sistemik hipertansiyon sıklığında artış bildirilmektedir (Kahaly 2000, Di Bello ve ark 2002, Vitale ve ark 2002, Luboshitzky ve ark 2002). Hipotiroidi, ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığını artırmaktadır (Ichiki 2010). Aşık hipotiroidili hastalarda aterojenik risk faktörleri arasında LDL, C-reaktif protein (CRP), hiperhomosistein, plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) ve D-Dimer düzeylerinde artma ve hipertansiyon sayılmaktadır (Cappola and Ladenson 2003, Ichiki 2010).

İlk kez Pignoli ve ark. (1986) tarafından tariflenen karotis intima media kalınlığı (KİMK) ateroskleroz gelişiminde non-invaziv bir belirteç olarak kullanılmaktadır (Jadhav 2001, Mayet 2002, Mukherjee 2002, O'Leary and Polak 2002, Peters ve ark 2011). Lorenz ve ark'ı (2007) KİMK ölçümündeki artışla miyokard infaktüsü ve felç riskinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise artmış KİMK'nın vasküler nedenlerle ölüm riskini artırdığını bildirmişlerdir (Dijk ve ark 2006). Hipotiroidi hastalarında KİMK artar ve levotiroksin tedavisi başlandığında KİMK'da azalma görülür (Nagasaki ve ark 2003). Kim ve ark (2009) ise benzer bir etkiyi subklinik hipotiroidi hastalarında bildirmişlerdir.

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinler (K-YABP) ilk kez 1988 yılında hasarlı miyokarddan tespit edilmiş ve miyokard hasarı için biyokimyasal belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır (Zschiesche ve ark 1995). K-YABP miyokard hasarının erken

göstergelerinden biridir (Hermens 1998, Pelters ve ark 2005). K-YABP'nin akut koroner sendrom sonrasında yüksek kardiyak olay ve kardiyak mortalite riski ile korelasyonu olduğu saptanmıştır (Ishii ve ark 2003, Erlikh ve ark 2003). K-YABP'nin metabolik sendrom ve prediyabetik hastalarda aterosklerozla ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır (Akbal ve ark 2009, Karbek ve ark 2011). Gerek aşikar hipotiroidi gerekse subklinik hipotiroidi hastalarında serum K-YABP düzeyleri ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız gerek aşikar gerekse subklinik hipotiroidi hastalarında ateroskleroz göstergesi olan KIMK'nın değişip değişmediğini incelemek ve KIMK'nın serum K-YABP ile korelasyonunu ortaya koymaktır. Bu sayede hipotiroidi hastalarında ateroskleroz göstergelerinin açık bir şekilde ortaya konmasının hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında daha doğru karar vermemizi sağlayacağına inanıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD FİZYOLOJİSİ

2.1.1. Hormon Sentezi ve Dolaşımı

Tiroid hormon sentezi hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormon (TSH) tarafından regüle edilir. TSH tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranındaki TSH reseptörlerine bağlanarak adenilat siklaz ve fosfolipaz C aktivasyonunu sağlar. Tiroid hormonu bir glikoprotein olan tiroglobulinin tirozil kısmının iyotlanması ile sentezlenir (Jameson 2004, Koloğlu 2005). Normal tiroid fonksiyonu için günlük yaklaşık 110-150 µg inorganik iyot gereklidir (Jameson 2004).

Tiroid hormon sentezinde öncelikle inorganik iyot Na/I taşıyıcı protein aracılığıyla tiroid hücrelerine aktif olarak alınır. Bunu takiben tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığıyla iyodun oksidasyonu gerçekleşir. Bu oksidasyon sonucunda öncül hormonlar olan monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) oluşur. Ardından TPO aracılığıyla iki DİT'in birleşmesiyle tetraiyodotironin (T4), bir DİT ve bir MİT'in birleşmesiyle triiyodotironin (T3) meydana gelir. Bu sentez sonrasında serbestlenen T4 ve T3 tiroid tarafından kan dolaşımına verilir. Tiroid bezinden salgılanan ana hormon T4'dür. T3'ün sadece %20'si tiroidden salgılanırken kalanı 5' monodeiyodinaz aracılığıyla T4'den üretilir (Alagöl 2001).

Kan dolaşımına katılan T4 ve T3'ün büyük kısmı çeşitli protein ve lipoproteinlere bağlanır. T4'ün %0,03'ü kanda serbest olarak dolaşırken T3'ün %0,3'ü serbest olarak dolaşır (Alagöl 2001). T4 ve T3'ün kanda bağlandığı proteinler arasında önemli bir kısmını tiroksin bağlayan globulin (TBG) oluşturur. Bunun dışında T4 bağlayan prealbumin (transtiretin), albumin, apolipoprotein A1 ve B100 bulunmaktadır. T4 ve T3'ün bu maddelere bağlanma oranları ise farklılık gösterir. Örneğin T4'ün %15'i transtiretin ile taşınırken T3'de bu bağlanma oldukça azdır. Ayrıca T3'ün TBG'e bağlanma affinitesi T4'e göre 10-20 kat kadar azdır ve böylece hızlı etki gösterip vücuttan çabuk atılır (Jameson 2004, Koloğlu 2005). Periferal dokularda tiroid hormon etkinliği sadece kandaki serbest T4 ve T3 ile olur (Jameson 2004). Serbest T4 ve T3 hücre nükleusu üzerinde bulunan T3 reseptörleri aracılığıyla hücreler üzerinde etkinlik gösterir (Alagöl 2001). T3'ün bu reseptörlere affinitesi T4'den 10 kat fazladır. Bundan dolayı T3'ün biyolojik etkinliği T4'e oranla daha fazladır (Dillmann 2006).

2.1.2. Hormon Metabolizması

Tiroid hormonları vücutta deiyodinasyon reaksiyonu ile metabolize olur. Deiyodinasyon sırasında 5' monodeiyodinaz aracılığıyla iyotsuz tironin çekirdeği haline gelene kadar bir iyot kaybeder ve böylece T4 ve T3'ün %70'i yıkılmış olur (Alagöl 2001, Koloğlu 2005). Hipertiroidi ve hipotiroidi olan hastalarda T3/T4 oranı artar. Bunun nedeni hipertiroidide T3 salgılamasındaki artış iken hipotiroidide T4 yapımındaki azalmadır (Koloğlu 2005).

5' monodeiyodinaz'ın vücutta üç tipi bulunur. Tip I 5' monodeiyodinaz vücutta karaciğer, böbrek, tiroid ve kalp kasında bulunur ve plazmaya T3 sağlar. Tirotoksikozda propiltiourasil tarafından inhibe edilen enzim tipi budur. Tip II 5' monodeiyodinaz ise merkezi sinir sistemi ve adenohipofizde T3 düzeyini sabit tutmak amacıyla görev alır ve propiltiourasilden etkilenmez. Tip III 5' monodeiyodinaz ise plazma ve merkezi sinir sisteminde bulunarak T4'ü inaktif form olan reverse T3 (rT3) formuna çevirir ve fetus ve beyni T4 etkilerinden korur (Koloğlu 2005).

T4 ve T3 deiyodinasyona ek olarak karaciğer'de konjugasyon ile metabolize olurlar. Glukronat ve sülfat ile konjugasyona uğrayan ve konjugat haline gelen T4 ve T3 safraya atılırlar. Enterohepatik dolaşıma da katılırlar ancak geri emilimleri az olduğundan T4'ün %20'si bu şekilde metabolize olur. T4 ve T3'ün yaklaşık %20'si ise oksidatif deaminasyon ve dekarboksilasyon ile metabolize olur ve tetraiyodo-tiroasetik asit ve triiyodo-tiroasetik asit olarak metabolize olur (Alagöl 2001, Dillmann 2006).

2.1.3. Tiroid Fonksiyonunun Düzenlemesi

Hipotalamus, hipofiz ve tiroid arası ilişkiler tarafından düzenlenen tiroid fonksiyonunda başlıca düzenleyici ön hipofizdeki tirotrop hücrelerce salgılanan bir glikoprotein olan TSH'dır (Alagöl 2001, Jameson 2004, Koloğlu 2005). TSH salgılamasını ise hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler peptiderjik nöronlardan salgılanan TRH düzenler. TRH, TSH'nin hem sentezini hem de aktive formu için gerekli olan glikolizasyonunu artırır. Tiroid hormonları ise TRH salgılanmasını azaltarak TSH sentezini azaltırlar (Alagöl 2001).

TSH tiroid üzerindeki etkisini tiroid foliküler hücrelerindeki TSH reseptörü ile yapar. Bu reseptör adenilat siklaz aracılığıyla tiroid hormonu sentez ve sekresyonunu etkiler ve uzun sürede tiroid hiperplazisi ve büyümesine yol açar (Alagöl 2001).

TSH dışında tiroid hormonunun sentez ve salgılanmasını düzenleyen bir başka mekanizma ise tiroid içi regülasyondur. Tiroid içi organik iyot miktarı arttığında iyodun tiroide taşınması azalır. Artan iyot alımı ise önce tiroid içi inorganik iyot miktarını artırır, daha sonra ise azaltır. İnorganik iyot miktarındaki bu azalmaya Wolff-Chaikoff etkisi denir ve tiroid içi yeterli inorganik iyot miktarına bağlıdır. Özellikle tiroitoksikoz tedavisinde farmakolojik dozlarda iyot kullanarak tiroid hormon salgısının azaltılması bu mekanizma ile sağlanır (Alagöl 2001).

2.2. Hipotiroidi

2.2.1. Epidemiyoloji

Hipotiroidi toplumda sık karşılaşılan bir hormonal eksiklik durumudur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa ve Japonya'daki prevalans çalışmalarında hipotiroidi sıklığı kadınlarda binde 0,6 ile 12 arasında, erkeklerde ise binde 1,3 ile 4 arasında değişmektedir (Vanderpump 2011). Bu açıdan değerlendirildiğinde hipotiroidi'nin kadınlarda daha sık saptandığı gözlenmektedir. Yüksek TSH ve düşük sT4 oranları gözlenen aşikar hipotiroidi'den farklı olarak yüksek TSH ve normal sT4 oranları ile seyreden Subklinik Hipotiroidi de bulunmaktadır (Almandoz and Gharib 2012). ABD toplumunda aşikar hipotiroidi sıklığı %0,3 olarak saptanırken subklinik hipotiroidi'de bu oran %4,3 olarak bulunmaktadır (Hollowell ve ark 2002). Bu çalışmada yaşlanmayla beraber aşikar hipotiroidi oranı %1,7'ye subklinik hipotiroidi oranı ise %13,7'ye ulaşmaktadır (Hollowell ve ark 2002).

2.2.2. Etiyoloji

Hipotiroidi başlangıç zamanına, endokrin organ disfonksiyonuna veya klinik tabloya göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Genel olarak sınıflamayı tiroid glandında tiroid hormon sentez ve salgılanmasındaki bozukluğa bağlı Primer Hipotiroidi veya TRH veya TSH sinyalizasyonundaki bozukluğa bağlı hipotalamohipofizer kaynaklı Sekonder veya Tersiyer Hipotiroidi olarak yapabiliriz (Almandoz and Gharib 2012). Bunun dışında klinik tabloya göre aşikar veya subklinik hipotiroidi olarak da sınıflandırılabilir (Dayan and Daniels 1996).

Primer Hipotiroidi nedenleri arasında iyottan zengin bölgelerde en sık neden kronik otoimmün (Hashimoto) Tiroiditi'dir (Almandoz and Gharib 2012). Hashimoto Tiroiditinde

başta anti-tiroid peroksidaz (TPO) antikorları olmak üzere tiroid kaynaklı bazı moleküllere karşı oluşan antikorlar nedeniyle tiroid hormonu sentezinde bozukluk gelişir (Rapoport 1991, Nordyke ve ark 1993, Endo ve ark 1996).

Dünya çapında hipotiroidi'nin en sık nedeni iyot yetersizliğidir (Almandoz and Gharib 2012). 1990'larda dünya nüfusunun % 28,9'u iyot yetersizliği riski altındaydı. Önerilen günlük iyot alımı normal popülasyonda 150 µg, gebelikte ve laktasyonda ise 225-350 µg'dır (Delange 2007). Hipotiroidi'nin bir başka nedeni ise Hipertiroidi tedavisi için kullanılan radyoaktif ¹³¹I tedavisidir. Bu tedavinin en önemli yan etkisi ömür boyu tiroid hormonu replasmanı gerektirir (Singer ve ark 1995).

Geçici hipotiroidi nedeni olarak aşırı iyot alımı gösterilebilir. Bunun nedeni tiroid dokusundaki Wolff-Chaikoff etkisidir (Wolff ve ark 1949). Wolff-Chaikoff etkisine adaptasyon iyot alımını takiben iki gün içinde gelişir (Eng ve ark 1999). İlaçlara bağlı olarak da hipotiroidi gelişebilmektedir. Amiodarone ve tirozin kinaz inhibitörleri bu ilaçlardan başlıcalarıdır (Torino ve ark 2009, Almandoz and Gharib 2012). Tirozin kinaz inhibitörleri %36-71 oranında hipotiroidiye sebep olabilirler (Torino ve ark 2009).

2.2.3. Klinik Bulgular

Hipotiroidi bulguları tiroid hormon eksikliğinin derecesine göre oldukça değişken ve subjektif bulgulardır. Non-spesifik semptomlar arasında yorgunluk, cilt kuruluğu, kabızlık, soğuk intoleransı, ses değişiklikleri, kilo alımı ve kas ağrıları sayılabilir. Hastalık şiddetlendikçe daha çok sayıda organ etkilenir (Zulewski ve ark 1997, De Groot 2001).

Hipotiroidi şiddetlendikçe ciltte kserosis, azalmış terleme, ciltte kalınlaşma ve saçlarda dökülme gözlemlenebilir. Ayrıca kaşların lateral kenarlarında dökülme (Quenn Anne bulgusu) ve vitiligo saptanabilir (Burman and McKinley-Grant 2006).

Nörolojik bulgular arasında karpal tünel sendromu, sensorimotor polinöropati ve proksimal kas güçsüzlüğü ile seyreden miyopati sayılabilir (Ridgway ve ark 1972, Scott ve ark 2002). Serebral glukoz metabolizmasındaki bozulmaya bağlı olarak depresyon, anksiyete, psikomotor gerilik, ataksi nöbet ve koma gelişebilir (De Groot 2001, Bauer ve ark 2009).

Gastrointestinal sistemde motilitedeki yavaşlığa bağlı olarak dispepsi, gastroözefajial reflü, intestinal psödoobstrüksiyon, kabızlık ve ileus gelişir (De Groot 2001, Ebert 2010). Üreme sisteminde ise anovülasyona ve hemostaz bozukluğuna bağlı gelişen oligomenore ve menoraji en sık görülen bulgulardır ve hastalığın şiddetiyle ilişkilidirler (Krassas ve ark

1999). Erkeklerde ise seks hormon bağlayıcı globulin ve serbest testosteron düzeyinde düşme saptanabilir (Bhasin ve ark 2007).

Kardiyovasküler sistemde bradikardi, düşük nabız basınçlı hipertansyon gibi bulgular saptanabilir (Klein and Ojamaa 2001). Hipotiroidide kardiyovasküler değişiklikler ileriki bölümde daha detaylı incelenecektir.

2.2.4. Laboratuvar Bulguları ve Metabolik Değişiklikler

Hastalarda tanıda ilk değerlendirme serum TSH ölçümüdür (Spencer ve ark 1996). Normal bireyde serum TSH düzeyi 0,5-4,5 mU/L'dir (De Groot 2001, Hollowell ve ark 2002). Aşık hipotiroidide yüksek TSH ve düşük sT4 düzeyleri saptanırken subklinik hipotiroidide yüksek TSH ve normal sT4 düzeyleri saptanır (Almandoz and Gharib 2012). Hipotalamik veya hipofizer nedenli hipotiroidide ise sT4 düzeyi düşükken uygun şekilde artmamış TSH düzeyi saptanır (Almandoz and Gharib 2012).

Hashimoto tiroiditinde çoğu hastada serum TPO otoantikörleri pozitifdir (Almandoz and Gharib 2012). Bu antikörlerin pozitifliği yaşlılarda ve kadınlarda daha sıktır. Tiorid otoantikörlerinin pozitifliği progresyon bulgusudur (Hollowell ve ark 2002).

Aşık hipotiroidili hastaların %90'ında anormal serum lipid düzeyleri saptanırken hiperkolesterolemi hastalarının ise %4-14'ünde hipotiroidi saptanmaktadır (O'Brien ve ark 1993, Diekman ve ark 1995). Düşük karaciğer klerensine bağlı olarak serum düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve apolipoprotein B düzeylerinde artma saptanır (Duntas 2002). Diğer taraftan hipotiroidi hastalarında serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinde azalma vardır (Kung ve ark 1995). Ancak Pearce ve ark. (2008) hipotiroidi hastalarında kolesterol düzeylerindeki yükselmenin daha az aterojenik olan geniş LDL ve HDL subtiplerindeki artışa bağlı olduğunu göstermişlerdir.

Bunun dışında hipotiroidide anemi, hiperprolaktinemi, hipoglisemi, hiperhomosisteinemi ve plazma dilüsyonuna bağlı hiponatremi gelişebilir (Hanna and Scanlon 1997, Lindsay and Toft 1997). Hiponatremi sıklığı tiazid diüretik kullanımına bağlı artmıştır (Hanna and Scanlon 1997).

2.2.5. Hipotiroidide Kardiyovasküler Değişiklikler

Tiroid hormonları kardiyovasküler sistemde çeşitli etkilere sahiptir. Hücresel düzeyde incelendiğinde tiroid hormonlarının kalp kası hücrelerinde yapısal ve fonksiyonel proteinlerin genlerinde aktivasyon veya inhibisyona neden olurlar (Dillmann 1990). Kalp

kası hücre membranlarında T3'e spesifik olan taşıyıcı proteinler tarafından T3 hücre içine girerek hücre çekirdeğindeki çeşitli gen aktivatör veya inhibitörlerine bağlanarak protein sentezini etkiler (Brent 1994, Everts ve ark 1996). Buna bağlı olarak kalp kası hücrelerinde miyozin ağır zinciri alfa izoformu, kalsiyum-aktive edilen ATPaz ve fosfolamban düzeylerinde değişiklikler olur (Dillmann 1990, Morkin 1993, Kiss ve ark 1994, Ojamaa ve ark 1996b). Bunun sonucunda tiroid hormonları miyokard relaksasyonunda artışa neden olur (Dillmann 1990, Kiss ve ark 1994).

Tiroid hormonları gen üzerinden yaptıkları etki dışında kardiyak inotropizm ve kronotropizm üzerine direkt etki göstermektedirler (Davis and Davis 1993, Walker ve ark 1994). Bu etkilerinin dışında damarlar üzerine de oldukça önemli etkileri vardır. Damar düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olarak periferik damar direncini hızlı bir şekilde düşürebilirler (Ojamaa ve ark 1996a, Park ve ark 1997). Napoli ve ark (2001) kronik tiroid hormon maruziyetinin damar aktivitesini gerek endotel bağımlı ve gerekse endotel bağımsız mekanizmalarla etkilediğini saptamışlardır.

Aşık hipotiroidide en sık kardiyovasküler semptomlar bradikardi, düşük nabız basınçlı sistemik hipertansiyon, ortalama arteriyel basınçta artma ve egzersiz toleransında azalmadır (McAllister ve ark 1995, Klein and Ojamaa 2000). Bununla birlikte elektrokardiyogramda uzamış QT ve düzleşmiş veya ters T dalgası saptanabilir (Fredlund and Olsson 1983, Klein and Ojamaa 2000).

Aşık hipotiroidide görülen sistemik hipertansiyonun iki önemli nedeni vardır. Bunlardan en yaygın görüleni periferik damar direncinde artıştır (Klein and Ojamaa 2000). Diğer nedeni ise arteriyel duvarda miksödeme bağlı sertliğin artmasıdır (Dernellis and Panaretou 2002). Hipotiroidide görülen hipertansiyon ilaç tedavisine oldukça dirençli bir hipertansiyon şeklidir (Dernellis and Panaretou 2002).

Aşık hipotiroidili hastalarda en sık kardiyak bulgu sol ventrikülün diyastolik fonksiyonunda bozulmadır. Ventriküler dolularda ve miyokard relaksasyonundaki bu bozulma kardiyak performansta düşüğe ve hastaların egzersiz toleransında azalmaya neden olur (Weishammer ve ark 1989, McAllister ve ark 1995). Bunun dışında uzun süreli ve ciddi aşık hipotiroidili hastalarda perikardiyal efüzyon ve miksödeme bağlı sol ventrikül kütlelerinde artış gelişebilmektedir. Bunun sonucu kardiyak kan atımında azalma görülebilir (Aber 1964, Ladenson ve ark 1992). Diyastolik kalp yetmezliği hipotiroidi ile ilişkili olabilen bir durumdur ve kalp yetmezliği olan hastalarda tiroid fonksiyonları araştırılmalıdır (McDermott ve ark 1995).

Subklinik hipotiroidili hastalarda istirahat halindeki kalp hızı ve kan basıncı normal olmasına rağmen parasempatik sinir sisteminde bozulma ve sistemik hipertansiyon sıklığında artış bildirilmektedir (Kahaly 2000, Di Bello ve ark 2002, Vitale ve ark 2002, Luboshitzky ve ark 2002). Aşikar hipotiroidili hastalarda olduğu gibi subklinik hipotiroidili hastalarda da sol ventrikül diyastolik fonksiyonunda bozulma gözlenmektedir (Di Bello ve ark 2002, Vitale ve ark 2002, Brenta ve ark 2003). Bu hastalarda aynı zamanda hem istirahat hem de egzersiz sırasında sol ventrikül sistolik fonksiyonunda bozulma saptanmıştır (Kahaly 2000, Di Bello ve ark 2002, Vitale ve ark 2002, Brenta ve ark 2003). Kahaly (2000) subklinik hipotiroidili hastalarda egzersize bağlı kardiyopulmoner cevaplarda değişiklikler ve egzersiz toleransında azalma tespit etmiştir.

2.2.6. Hipotiroidi ve Ateroskleroz

Hipotiroidi ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığını artırdığı bilinmektedir (K). Epidemiyolojik çalışmalar hipotiroidili hastalarda koroner aterosklerozun arttığını bildirmektedirler (Cappola and Ladenson 2003). Bu çalışmalarda ateroskleroz risk faktörlerinden hiperhomosistenemi ve artmış C reaktif protein düzeyleri aşikar hipotiroidi ile ilişkili saptanmıştır (Cappola and Ladenson 2003). Hipotiroidili hastalarda aterogenik risk faktörleri arasında LDL, C-reaktif protein (CRP), homosistein, plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) ve D-Dimer düzeylerinde artma ve hipertansiyon sayılmaktadır (Ichiki 2010).

Rotterdam çalışmasında subklinik hipotiroidi ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (Hak ve ark 2000). Diğer taraftan Cappola ve ark (2006) subklinik hipotiroidili hastalarda angina veya miyokard infarktüsü sıklığında artış olmadığını bildirmişlerdir. Rodondi ve ark (2005) ise subklinik hipotiroidili hastalarda koroner kalp hastalığı ve periferik damar hastalığı sıklığında artış olmamakla beraber kalp yetmezliği riskinin arttığını bildirmişlerdir. Bütün bu tartışmalara rağmen nispeten güncel meta-analizler subklinik hipotiroidi ile koroner kalp hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir (Singh ve ark 2008, Ochs ve ark 2008). Subklinik hipotiroidi nedeniyle levotiroksin tedavisi alan hastalarda metabolik ve kardiyovasküler bozulmalar önemli ölçüde düzeldiği veya progresyonunun durduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Danese ve ark 2000, Biondi ve ark 2002).

Aşikar hipotiridili hastalarda hiperkolesterolemi saptanır. Total kolesterol, LDL kolesterol ve apolipoprotein B seviyelerinde artışla beraber HDL kolesterol düzeyinde

azalma vardır (Staub ve ark 1992, Kung ve ark 1995, Morris ve ark 2001). Subklinik hipotiroidili hastalarda kanda total ve okside LDL düzeyinde ve pıhtılaşmaya yatkınlıkta artış görülmektedir (Müller ve ark 2001, Duntas ve ark 2002). Lipid profillerindeki bu değişiklikler hipotiroidili hastalarda ateroskleroz gelişimini artırır.

Ateroskleroz riskini artıran bir başka faktör hipertansiyondur. Tiroidektomi sonrası hipotiroidi gelişen hastalarda diyastolik hipertansiyon geliştiği bilinmektedir (Fommei and Iervasi 2002). Hipertansiyon insidansı aşikar hipotiroidili hastalarda üç kat artmaktadır (Saito and Saruta 1994). Hipotiroidili hastalarda gerek sistolik gerekse diyastolik hipertansiyon gelişimi bu hastalarda artan periferel damar direncine ve arteriyel sertliğe bağlı olmaktadır (Graettinger ve ark 1958, Obuobie ve ark 2002). Subklinik hipertiroidili hastalarda da diyastolik kan basıncı artmaktadır (Nagasaki ve ark 2006).

Aterosklerozun gelişiminde önemli olan endotelial disfonksiyon da bir başka risk faktörüdür. Subklinik hipotiroidili hastalarda aterosklerozun erken belirteçlerinden olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma olmaktadır (Lekakis ve ark 1997). Aşikar hipotiroidili hastalarda nitrit oksit verimliliğindeki azalma muhtemel endotel disfonksiyon nedenidir (Taddei ve ark 2003). Tiroid hormon replasmanı endotel disfonksiyon gelişimini düzeltebilmektedir (Taddei ve ark 2003, Papaioannou ve ark 2004).

Homosistein, CRP ve PAI-1 düzeylerinde artış ateroskleroz gelişimi için önemlidir. Aşikar hipotiroidi hastalarında serum homosistein düzeylerinde yükselme saptanırken (Morris ve ark 2001, Christ-Crain ve ark 2003, Sengul ve ark 2004) subklinik hipotiroidi hastalarında serum homosistein düzeylerinin etkilenmediği bildirilmiştir (Christ-Crain ve ark 2003, Hueston ve ark 2005). Diğer taraftan hem aşikar hipotiroidi hem de subklinik hipotiroidi hastalarında CRP düzeylerinde artış bildirilmektedir (Christ-Crain ve ark 2003). Ancak subklinik hipotiroid hastalarda tiroid hormon replasmanı CRP düzeyini değiştirmemektedir (Luboshitzky and Herer 2004). Buna göre tiroid hormonunun direkt etkiyle CRP düzeyini etkilemediği ve indirekt olarak artan kan basıncı ve lipid profilindeki değişikliğin CRP düzeylerine etkili olduğu düşünülmektedir (Ichiki 2010). Bunların dışında hipotiroid hastalarda fibinolitik aktivitede azalma olmaktadır. Düşük D-Dimer düzeyi ve yüksek PAI-1 seviyesi hipotiroidili hastalarda trombozis riskini artırmaktadır (Chadarevian ve ark 2001, Canturk ve ark 2003).

2.3. Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK):

İçten dışa doğru intima, media ve adventisya olarak üç tabakadan oluşan arterlerde aterosklerotik lezyon endotel hücresiyle kaplı intima tabakasında yerleşir. Genellikle hipertansiyon varlığında kalınlaşan media tabakası ise düz kas hücreleri, elastik ve kollojen liflerini içerir. İntima media kalınlığı (İMK) endotel hücrelerinde, konnektif dokuda, düz kas hücrelerinde ve plak oluşumu için gerekli lipid yoğunluğunda meydana gelen değişikliklerden etkilenir (Salonen and Salonen 1993).

KİMK ateroskleroz gelişiminde non-invaziv bir belirteç olarak kullanılmaya başlamıştır (Jadhav 2001, Mayet 2002, Mukherjee 2002, O'Leary and Polak 2002, Peters ve ark 2011). İlk kez Pignoli ve ark (1986) tarafından ana karotis arterlerin duvar kalınlığının B-mode ultrasonografi ile in vitro ölçülmesi ile tariflenmiştir. Karşılaştırmalı çalışmalarda KİMK ölçümlerinde uzak duvar kalınlığının ölçümünün yakın duvar kalınlığına göre gerçek duvar kalınlığına oldukça yakın sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Wong ve ark 1993, Gamble ve ark 1993, Bots and Sutton-Tyrrell 2012). Rotterdam çalışması yakın duvar KİMK ölçümü ile kardiyovasküler hastalık varlığı arasındaki ilişkinin uzak duvar KİMK ölçümü kadar güçlü olduğunu göstermiştir (Bots ve ark 1997).

B mod ultrasonografi kullanarak KİMK ölçümü çeşitli çalışmalarda ciddi farklılıklar göstermektedir (Kanters ve ark 1997). Bazı çalışmalarda karotis bifurkasyonunun proksimalinde sol ve sağ ana karotis arterin yakın ve uzak duvarlarının ölçümleri sonucunda elde edilen ortalama ana KİMK değerlendirilirken bazı çalışmalarda maksimum KİMK değerlendirilmektedir. Bu çalışmalarda yaklaşık 6-12 adet noktada üç karotis segmentinde (ana karotis arter, karotis bifukasyonu, internal karotis) uzak ve yakın duvar ölçümleri yapılır ve maksimum değer elde edilir (Doğan ve ark 2009, Peters ve ark 2011). En kolay ölçüm ise ana karotis arterde uzak duvarın tek seferlik ölçümüdür. En sık ölçüm şekli ise sağ ve sol ana karotis arterin uzak duvarının İMK ölçümü ve ortalamasının alınmasıdır (Botts and Sutton-Tyrrell 2012). Bu ölçümlerdeki farklılıklar çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarla farklı ilişki düzeylerine neden olmaktadır.

KİMK ölçümü diyastolik fazda ve lümen çapı en dar, KİMK en geniş haldeyken yapılmalıdır (Geul ve ark 1993). B mod ultrasonografide normal arter duvarı iki akustik direnç arayüzü içerir. Bunlardan biri kan ve intima arası geçiş, diğeri ise media ile adventisya arası geçiştir. Bu iki akustik direnç arayüzü arasındaki mesafe İMK olarak ölçülmektedir (Touboul ve ark 2007, Ciccone ve ark 2011). Deneyimli sonograflar ana KİMK ölçümünü uzak duvardan yaparlar ve Mannheim Ana KİMK konsensusuna göre 0,9

mm üzerindeki değerler artmış KİMK olarak kabul edilir (Touboul ve ark 2007, Ciccone ve ark 2011).

Pek çok araştırmacı tarafından artmış KİMK'nın miyokard infaktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm riskinin güçlü bir belirteci olduğu bildirilmiştir (Peters ve ark 2011). Lorenz ve ark'nın meta analizinde KİMK ölçümündeki her 0,1 mm artışla miyokard infaktüsü ve felç riskinde artış olduğunu bildirmişlerdir (Lorenz ve ark 2007). Bir başka çalışmada ise artmış KİMK'nın vasküler nedenlerle ölüm riskini artırdığını bildirmişlerdir (Dijk ve ark 2006). KİMK'nın yıllık ölçümünü ve yıllık artışın diğer ateroskleroz risk faktörleriyle ilişkisini araştıran çalışmalar vardır. Buna göre KİMK'da yıllık artışın cinsiyet, yaş, sigara, diyabet, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, hipertansiyon, sistolik kan basıncı ve vücut kütle indeksi ile ilişkisi bulunmaktadır (Chambless ve ark 2002, Yanez ve ark 2002, Bots ve ark 2003, van der Meer ve ark 2003, Mackinnon ve ark 2004).

Hipotiroidi ile KİMK arasındaki ilişkinin varlığı da araştırılmaktadır. Nagasaki ve ark (2003) hipotiroidi hastalarında artmış KİMK tespit etmişler ve bu hastalara bir yıllık levotiroksin tedavisi başlandığında KİMK azalma saptamışlardır. Monzani ve Caraccio (2004) ise subklinik hipotiroidi sırasında artan KİMK'nın levotiroksin tedavisi sonrasında yeterli düzeyde azalmadığını tespit etmişlerdir. Diğer taraftan Kim ve ark (2009) ise bir yıllık levotiroksin tedavisi alan subklinik hipotiroidi hastalarında KİMK'da azalma olduğunu bildirmişlerdir. Hipotiroidi ile KİMK arasındaki ilişki özellikle subklinik hipotiroidi hastalarında incelenmesi gereken bir konudur.

2.4. Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (K-YABP):

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (YABP), yağ asitleri uzun zincirine non-kovalent ve geri dönüşlü olarak bağlanırlar. Bu proteinler kalp, karaciğer ve bağırsak gibi organlarda hücre içinde yer alan ve yağ asit metabolizmasında önemli görevler alan proteinlerdir (Glatz and van der Vusse 1996). YABP'in en önemli görevleri plazma membranından uzun zincirli yağ asitlerinin hücre içi transportu ve sinyal transdüksiyonudur (Glatz and van der Vusse 1996, Wolfrum ve ark 2001). K-YABP olmayan farelerde yağ asiti alım hızında %50 oranında düşüş olduğu bildirilmiştir (Maatman ve ark 1992). Günümüzde 9 tip YABP belirlenmiştir ve her biri karakteristik dokularda görev yapar ve 2-3 günlük hücre içi ömürleri vardır (Glatz and van der Vusse 1996). K-YABP ilk kez 1988 yılında hasarlı miyokarda tespit edilmiş ve miyokard hasarı için biyokimyasal belirteç olarak

kullanılmaya başlanmıştır (Zschiesche ve ark 1995). İnsan K-YABP, 132 aminoasitten oluşan asidik bir proteindir (Schreiber ve ark 1998). K-YABP sadece kardiyomiyositlerden değil daha az oranda iskelet kası, böbrekteki distal tübüler hücreler, beyin, süt bezleri, ve plasenta'dan da salgılanmaktadır (Maatman ve ark 1992, Zschiesche ve ark 1995, Pelsers ve ark 2004).

K-YABP miyokard hasarından kısa süre sonra plazmaya salgılandığından pek çok araştırmacı tarafından miyokard hasarının erken göstergelerinden biri olarak bildirilmiştir (Hermens 1998, Pelsers ve ark 2005). Miyokard hasarından sonraki ilk altı saatte plazma miyogloblin düzeylerine göre daha hassas ve iyi sonuçlar verebilmektedir (Okamoto ve ark 2000). Artmış plazma K-YABP düzeyleri konjestif kalp yetmezlikli hastalarda ventrikül fonksiyonunda ilerleyici bozulma ve kötü prognoz bulgusudur (Setsuta ve ark 2002). K-YABP'ni akut koroner sendrom sonrası kardiyak olay yönünden yüksek riskli hastaların belirlenmesi amacıyla kullanılabilir. Bununla ilgili çalışmalarda artmış plazma K-YABP seviyesinin bu tip hastalarda yüksek kardiyak olay ve kardiyak mortalite riski ile korelasyonu olduğu saptanmıştır (Ishii ve ark 2003, Erlich ve ark 2003).

K-YABP'nin aterosklerozla ve çeşitli hastalıklarla ilişkisini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Akbal ve ark (2009) serumdaki K-YABP düzeyinin metabolik sendromlu hastalarda arttığını bildirmişlerdir. Karbek ve ark (2011) ise prediyabetik hastalarda serum K-YABP düzeylerini ve KIMT ölçümlerini araştırmışlardır. Bu çalışmada bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda serum K-YABP düzeylerinin arttığı ve KIMK'nın kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. K-YABP ile KIMK arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Karbek ve ark 2011). Bu çalışmalar K-YABP'nin gerek metabolik sendromlu gerekse prediyabetik hastalarda aterosklerozun ve bozulmuş yağ asidi metabolizmasının bir bulgusu olabileceğini düşündürmektedir. Vianello ve ark (2013) ise Down Sendromlu hastalarda serum K-YABP düzeylerini yaş gruplarına göre kontrol grubuyla karşılaştırmış ve Down Sendromunda yaşlanmaya rağmen kontrol grubuna göre daha düşük seviyelerde K-YABP düzeyleri saptamıştır. Bu sonuçlar düşük serum K-YABP düzeylerinin Down sendromlularda daha az görülen ateroskleroz gelişimiyle ilgisi olduğunu düşündürmektedir. Literatürde K-YABP düzeylerinin tiroid hormonları ile ilişkisini ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Benzer şekilde hipotiroidili hastalarda serum K-YABP düzeyleri ile ilgili bir çalışmada bulunamamıştır.

3. MATERYAL- METOD

Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvuranlardan üç grup hasta çalışmaya alınmıştır. Birinci grubu, serum serbest T4 ve/veya serbest T3 düzeyi düşük ve TSH düzeyi yüksek (>10 mIU/l) olup aşikar hipotiroidi tanısı almış 40 hasta oluşturmuştur. İkinci grubu serum serbest T4 ve serbest T3 düzeylerinin normal, TSH düzeyinin yüksek (>4 mIU/l) olduğu ve aşikar hipotiroidinin klinik bulgularının olmadığı 40 subklinik hipotiroidi tanısı almış hasta oluşturmuştur. Üçüncü grup ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiş ve 30 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. Akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, inme, pulmoner embolizm, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, immunolojik hastalık öyküsü, hipotiroidi tanısı olup koroner arter hastalık öyküsü olan, hipotiroidi nedeniyle levotiroksin tedavisi almakta olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Grup 1, 2 ve 3'te bulunan hastaların tamamının demografik verileri, fizik muayene bulguları, bel ve kalça çevreleri, serum total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, tiroid hormon (TSH, sT3 ve sT4) düzeyleri ve tiroid otoantikör (Anti-TPO, Anti-Tg) pozitifliği incelendi.

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır (2012-43). Tüm hastalara hasta onam formu imzalatıldı.

3.1 Serum K-YABP Düzeyi Ölçümü

Her üç gruptaki hastanın kanları serum K-YABP düzeyi çalışılmak üzere santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra -80 °C derecede saklandı. Serum K-YABP testi Eastbiopharm marka kit ile serum numunesinden Sandwich Elisa metoduyla çalışılmıştır. Çalışma BİO-TEK LX50 model ELİZA CihazıTM ile Eliza yıkayıcısı ve okuyucusu kullanılarak yapılmıştır. Standartlara ait konsantrasyon-absorbans grafiği ile serum numunelerindeki K-YABP düzeyi ölçülmüştür.

3.2 Ultrasonografi eşliğinde KİMK Ölçümü

Grup 1, 2 ve 3'de bulunan hastaların tamamına ilk muayenede LOGİQ P5 B-Mod Ultrasonografi CihazıTM kullanılarak Ana Karotis arterden İMK ölçümleri aynı kişi tarafından yapıldı. KİMK ölçümünde her iki ana karotis arter bifurkasyonunun 1 cm proksimalinden üçer ölçüm yapıldı ve bu ölçümlerin ortalaması alındı.

Grup 1'deki hastalara levotiroksin tedavisi verildi. Hastalar ötiroid olduktan 6 ay sonra kontrol vizitinde KİMİK ölçümü ve serum K-YABP düzeyleri tekrar değerlendirildi.

3.3 İstatistiksel Analiz:

Hasta verilerinin istatistiksel değerlendirmesinde ‘‘The Statistical Package for the Social Sciences’’ (17.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) software program kullanıldı. Gruplar arasında hasta verilerinin istatistiksel karşılaştırmasında one-way ANOVA ve ki-kare testleri uygulandı. Grup 1'deki hastaların tedavi öncesi ve sonrası verilerinin karşılaştırılmasında ise Paired t testi uygulandı. Ayrıca hastaların K-YABP ve KİMİK değerleri arasında korelasyon incelemesi için Pearson korelasyon testi uygulandı. Verilerin istatistiksel karşılaştırmasında $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda aşikar hipotiroidi (Grup 1), subklinik hipotiroidi (Grup 2) ve kontrol grubundaki (Grup 3) hastaların demografik verileri, semptom, fizik muayene bulguları, bel ve kalça çevreleri, serum total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT3 ve sT4), tiroid otoantikörleri değerlendirilmiş ve gruplar istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Benzer şekilde her üç gruptaki serum K-YABP düzeyleri ve ultrasonografik olarak KİMK ölçümü değerlendirilmiş ve gruplar istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Grup 1’de bulunan aşikar hipotiroidi tanısı olan hastaların 6 aylık levotiroksin tedavisi sonrası serum K-YABP ve KİMK ölçümleri yapılmış ve bu değerler tedavi öncesi değerlerle karşılaştırılmıştır.

4.1 Demografik ve Laboratuvar Bulguları:

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’te bulunan hastaların demografik ve laboratuvar bulguları incelendi. Bu amaçla hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, beden kütle indeksi (BKİ), sistolik ve diyastolik kan basınçları, serum açlık plazma glukozu (APG), total kolesterol, Trigliserid, LDL, HDL, TSH, sT4, sT3 düzeyleri incelendi. Bu bulgular açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları ve istatistiksel değerleri Tablo 4.1.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1.1: Grupların demografik ve laboratuvar bulguları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
Yaş (yıl)	44,18±11,4	40,48±10,2	40,7±8,7	AD
Cinsiyet (E/K)	%30 / %70	%15 / %85	%33 / %67	AD
Beden Kütle İndeksi	28,78±6,5	28,96±4,4	26,91±6,01	AD
Bel/Kalça Oranı	0,878	0,873	0,894	AD
Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)	113,54±9,1	117,07±6,4	117,08±7,3	AD
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)	74,79±7,1	76,38±5,3	76,88±5,4	AD
Açlık Plazma Glukozu (mg/dl)	97,36±12,5	95,04±11,3	94,84±9,5	AD
Total Kolesterol (mg/dl)	204±44,6	175,5±35,6	169,95±32,9	<0,01*
Trigliserid (mg/dl)	135,24±59,6	120,46±54,4	108,54±33,9	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	129,68±36,3	99,57±23,4	93,95±22,6	<0,01*
HDL kolesterol (mg/dl)	42,4±8,8	45,15±13,7	43,09±7,6	AD
TSH (µIU/ml)	34,37±6,7	7,15±1,6	1,72±0,6	AD
sT3 (pg/ml)	2,42±0,6	3,02±0,3	2,96±0,4	<0,01*
sT4 (ng/dl)	0,45±0,2	0,74±0,1	0,82±0,1	<0,01*

AD: Anlamli değil.

p<0,05 değerler istatistiksel olarak anlamlı

* Grup 1 diğer gruplara göre istatistiksel olarak farklıydı.

Diabetes mellitus, hipertansiyon, ve koroner arter hastalığı öyküsü olan hiçbir hasta gruplarda bulunmamaktaydı. Sigara kullanımı açısından incelendiğinde Grup 1'de 5 hasta (%12,5), Grup 2'de 3 hasta (%7,5) ve Grup 3'de 2 hasta (%6,7) sigara kullanıyordu ve bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,63$).

Tablo 1'deki demografik veriler ve laboratuvar bulguları incelendiğinde gerek serum total kolesterol gerekse LDL Kolesterol düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,01$). Grup 1'de serum total kolesterol ve LDL düzeyleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$). Serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri açısından incelendiğinde ise grup 1'de serum TSH düzeyi diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek, sT3 ve sT4 düzeyleri ise anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,01$).

Tiroid otoantikörleri açısından gruplar değerlendirildiğinde AntiTPO grup 1'de 26 (%65) hastada pozitif, grup 2'de 23 (%57,5) hastada pozitif, ve grup 3'deki tüm hastalarda negatif bulundu. Bu dağılım gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$). Benzer şekilde AntiTg açısından gruplar değerlendirildiğinde grup 1'de 10 (%25) hastada pozitif, grup 2'de 13 (%32,5) hastada pozitif, ve grup 3'deki tüm hastalarda negatif bulundu. Bu dağılım da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$).

4.2 Serum K-YABP Ölçümü Bulguları:

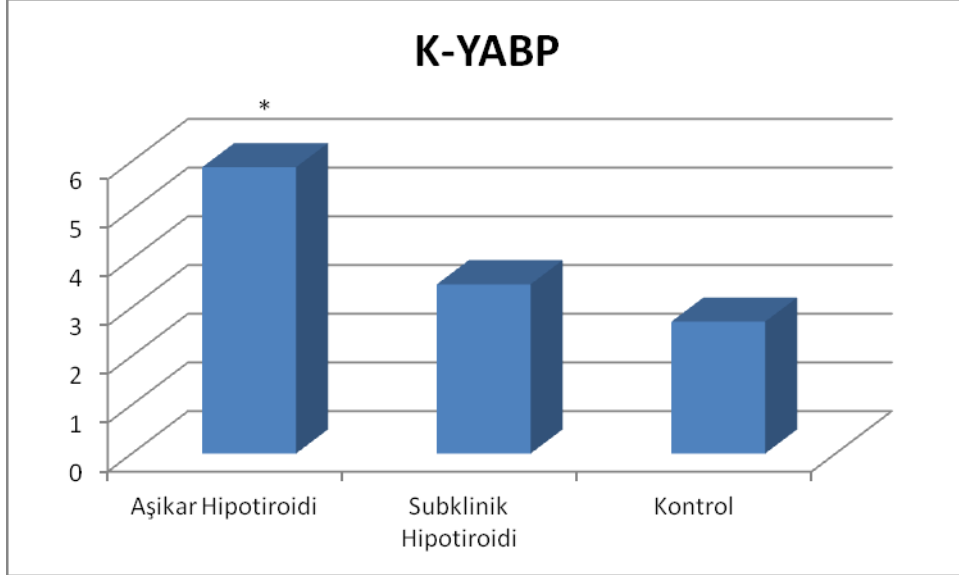
Her üç gruptaki hastaların serum K-YABP düzeyleri ve grup 1'deki hastaların 6 aylık levotiroksin tedavisi sonrası serum K-YABP düzeyleri ölçüldü. Ortalama serum K-YABP düzeyleri hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarında sırasıyla $5,87\pm 4,5$ ng/dl, $3,47\pm 2,5$ ng/dl ve $2,7\pm 1,8$ ng/dl olarak saptandı ($p<0,01$) (Şekil 4.2.1). Ayrıca aşikar hipotiroidili hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama serum K-YABP düzeyleri sırasıyla $5,87\pm 4,5$ ve $4,54\pm 3,2$ olarak saptandı ($p<0,01$) (Şekil 4.2.2).

Şekillerdeki veriler ışığında Grup 1'deki hastaların ortalama serum K-YABP değeri $5,87$ ng/dl idi ve bu değer Grup 2 ve Grup 3'deki hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$). Grup 2'deki hastaların ortalama serum K-YABP değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmakla beraber istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$). Aşikar hipotiroidili hastalarda K-YABP ile total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=-0,59$, $r=-0,03$, $p>0,05$).

Aşikar hipotiroidili hastaların tedavi öncesi ve 6 aylık levotiroksin tedavisi sonrası ortalama serum K-YABP düzeyleri incelendiğinde ise tedavi sonrası serum K-YABP

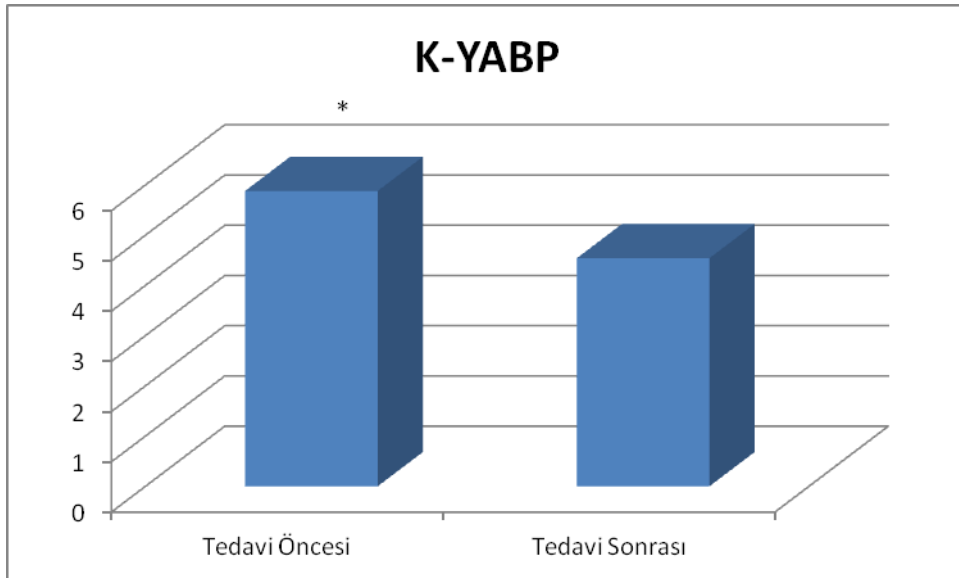
düzeylerinin bu hastalarda daha düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,01$).

Şekil 4.2.1: Grupların ortalama serum K-YABP düzeyleri



(* Grup 1'deki ortalama serum K-YABP düzeyi Grup 2 ve Grup 3'ten anlamlı olarak yüksektir ($p<0,01$))

Şekil 4.2.2: Aşıkâr hipotiroidili hastalarda 6 aylık levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrası ortalama serum K-YABP düzeyleri (* $p<0,01$)



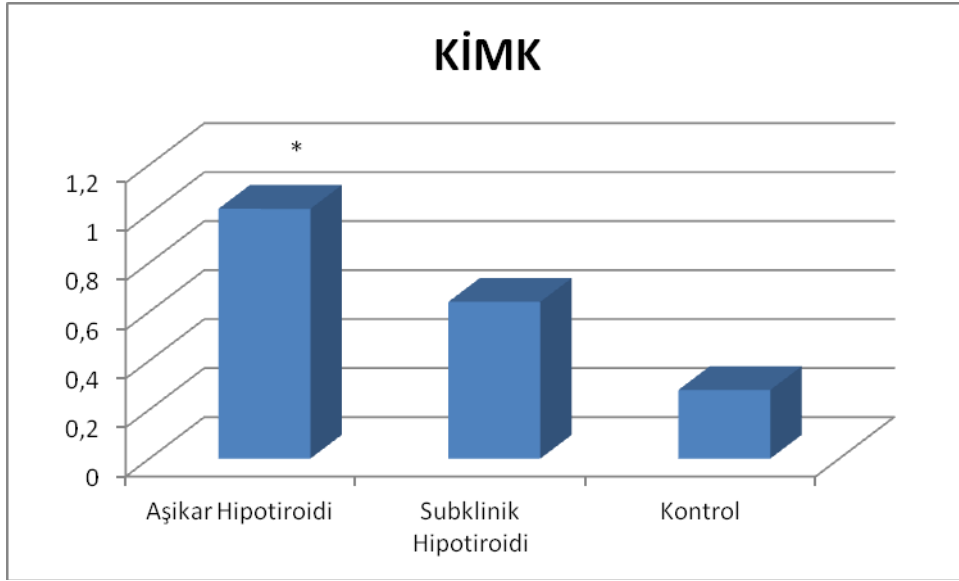
4.3 KİMK Ölçümü Bulguları:

Tüm hastaların çalışma başlangıcındaki KİMK ölçümleri ultrasonografi eşliğinde yapıldı. Grup 1'deki hastaların KİMK ölçümü 6 aylık levotiroksin tedavisi sonrasında tekrar değerlendirildi. Grupların ortalama KİMK ölçümleri Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'de sırasıyla $1,03\pm 0,33$ mm, $0,64\pm 0,01$ mm ve $0,28\pm 0,02$ mm olarak saptandı ($p<0,05$) (Şekil 4.3.1). Ayrıca aşikar hipotiroidili hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama KİMK ölçümleri sırasıyla $1,03\pm 0,33$ mm ve $0,34\pm 0,01$ mm olarak saptandı ($p<0,05$) (Şekil 4.3.2).

Ortalama KİMK değerleri incelendiğinde Grup 1'deki hastaların ortalama KİMK değerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$). Grup 2'de bulunan hastaların ortalama KİMK değeri kontrol grubuna göre daha yüksekti ancak bu fark anlamlı değildi ($p=0,34$). Aşikar hipotiroidi hastalarında KİMK ile total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=+0,367$, $r=+0,341$, $p<0,05$).

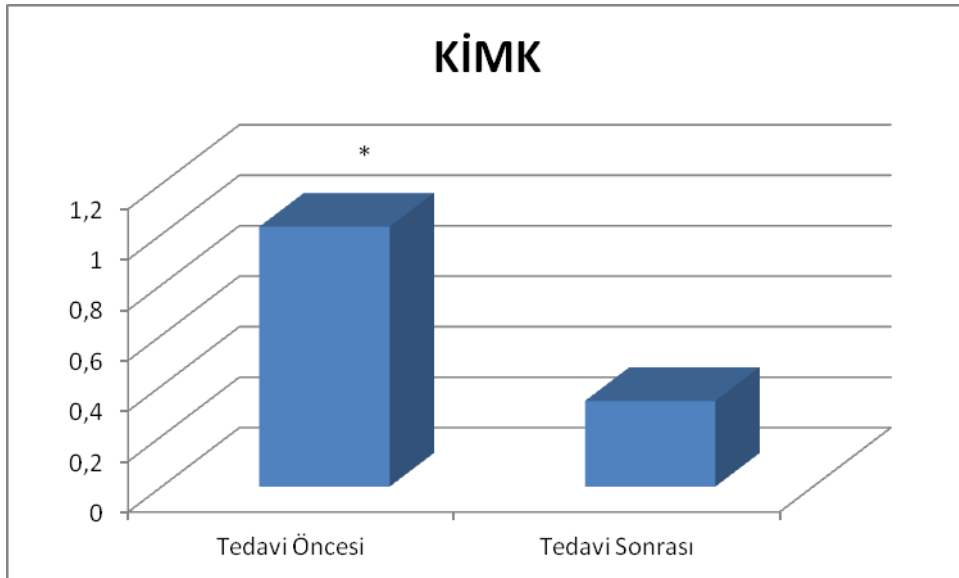
Aşikar hipotiroidi hastalarının 6 aylık levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrasındaki ortalama KİMK değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrasında KİMK'nın bu hastalarda anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p<0,05$).

Şekil 4.3.1: Grupların ortalama KİMK ölçümleri



(* Grup 1'deki ortalama KİMK Grup 2 ve Grup 3'ten anlamlı olarak fazladır ($p < 0,05$))

Şekil 4.3.2: Aşkar hipotiroidili hastalarda 6 aylık levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrası ortalama KİMK ölçümü (* $p < 0,05$)



4.4 Aşıkâr Hipotiroidi hastalarında K-YABP ve KİMK İlişki:

Aşıkâr hipotiroidili hastaların serum K-YABP düzeyleri ve KİMK ölçümleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. Bu hastalarda K-YABP değerleri ile KİMK arasında pozitif hafif düzeyde korelasyonun olduğu saptandı ($r=0,27$). Ancak bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Bu hastalarda 6 aylık levotiroksin tedavisi sonrasında serum K-YABP düzeyleri ve KİMK arasında herhangi bir korelasyon olmadığı saptandı.

5. TARTIŞMA

Aşık hipotiroidi yüksek TSH ve düşük sT4 ile karakterize olup toplumda sık karşılaşılan bir tiroid hormon eksikliği durumudur (Vanderpump 2011, Almandoz and Gharib 2012). Aşık hipotiroididen farklı olarak yüksek TSH ve normal sT4 oranları ile seyreden subklinik hipotiroidi de bildirilmektedir (Almandoz and Gharib 2012). Hipotiroidi hastalarında ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı riski artmaktadır (Ichiki 2010). Özellikle epidemiyolojik çalışmalar hipotiroidili hastalarda koroner aterosklerozun arttığını bildirmişlerdir (Cappola and Ladenson 2003). Benzer bir ilişki Rotterdam çalışmasında subklinik hipotiroidi ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasında da gösterilmiştir (Hak ve ark 2000). KİMK ateroskleroz gelişiminde non-invaziv bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmış ve pek çok araştırmacı tarafından artmış KİMK'nın miyokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm riskinin güçlü bir belirteci olduğu bildirilmiştir (Peters ve ark 2011). Pekçok araştırmacı tarafından K-YABP miyokard hasarının erken göstergelerinden biri olarak bildirilmektedir (Hermens 1998, Pelsers ve ark 2005). Gerek metabolik sendromlu gerekse prediyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda K-YABP'nin aterosklerozun ve bozulmuş yağ asidi metabolizmasının bir bulgusu olabileceği bildirilmektedir (Akbal ve ark 2009, Karbek ve ark 2011). Bizim çalışmamızda hipotiroidide gelişen aterosklerotik değişikliklere bağlı olarak K-YABP düzeyleri ve KİMK ile hipotiroidi ilişkisini araştırmak amacıyla aşık hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarından oluşan üç grubun demografik ve laboratuvar bulguları, serum K-YABP düzeyleri ve KİMK ölçümleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca aşık hipotiroidi hastalarında elde edilen serum K-YABP düzeyleri ve KİMK ölçümlerinin 6 aylık levotiroksin tedavisi sonrasında değişip değişmediği de incelenmiştir.

Gerek aşık gerekse subklinik hipotiroidi kadınlarda daha sık gözlenmektedir (Almandoz and Gharib 2012, Cooper and Biondi 2012). Ayrıca aşık ve subklinik hipotiroidi oranları 65 yaş üstü bireylerde sırasıyla %1,7 ve %13,7 iken 75 yaş üstü bireylerde %17,4 olarak saptanmıştır (Hollowell ve ark 2002). Hipotiroidi hastalarında tiroid otoantikor varlığı yaşla birlikte artmaktadır ve kadınlarda pozitiflik daha fazladır (Hollowell ve ark 2002). Özellikle AntiTPO pozitifliği aktif hastalık lehine yorumlanır ve subklinik hipotiroidili hastalarda aşık hipotiroidi progresyonu için bir risk faktörüdür (Hollowell ve ark 2002, Gharib ve ark 2005). Literatüre benzer şekilde çalışmamızda her üç grupta da kadın hasta yüzdesi erkek hastalara göre daha yüksektir. Çalışmamızda kontrol hastalarından hiçbirinde tiroid otoantikor pozitifliği tespit edilmemekle beraber

antiTPO pozitifliği gerek aşikar gerek subklinik hipotiroidi hastalarında yüksektir. Bu yüksekliğin hasta seçim kriterlerimize bağlı olarak tüm hipotiroidi hastalarının yeni tanı almış hastalar olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Ateroskleroz gelişiminde bilinen klasik risk faktörlerinden en önemlileri ileri yaş, hipertansiyon, sigara kullanımı, ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü, dislipidemi ve diabetes mellitus'tur (NCEP 2001). Grup 1, 2 ve 3'de bulunan hastalarımızın ortalama açlık kan şekerleri sırasıyla $97,36 \pm 12,5$, $95,04 \pm 11,3$ ve $94,84 \pm 9,6$ olarak bulunmuştur ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Sigara kullanımı ise gruplar arasında %6,7 ile %12,5 arasında değişmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gerek düşük sigara tüketimini gerekse diğer risk faktörlerinin bulunmamasını genç yaştaki hasta gruplarımıza bağlı olduğunu düşünüyoruz. Bu faktörlerin olmaması bu hastalarda ateroskleroz riskini azaltmakla beraber hipotiroidiye bağlı değişikliklerin incelenmesini kolaylaştırmaktadır.

Hipotiroidi ateroskleroz riskini artıran faktörlerden biri olan hipertansiyona yatkınlık yaratmaktadır. Tiroidektomi sonrası hipotiroidi olan hastalarda diyastolik hipertansiyon geliştiği ve aşikar hipotiroidili hastalarda hipertansiyon insidansının üç kat arttığı bildirilmiştir (Saito and Saruta 1994, Iervasi ve ark 2003). Subklinik hipertirodili hastalarda da diyastolik kan basıncı artmaktadır (Nagasaki ve ark 2006). Aşikar hipotiroidide sistolik ve diyastolik hipertansiyon gelişimi periferik damar direncinde artışa ve arteriyel duvarda miksödeme bağlı sertliğe bağlı oluşur (Klein and Ojamaa 2000, Dernellis and Panaretou 2002, Obuobie ve ark 2002). Hipotiroidide dislipidemi bir başka aterosklerotik risk faktörüdür. Aşikar hipotiroidide hiperkolesterolemi görülebildiği gibi hiperkolesterolemi tespit edilen hastaların %4-14'ünde hipotiroidi saptanmaktadır (Diekman ve ark 1995, Morris ve ark 2001). Aşikar hipotiroidili hastalarda serum total kolesterol, LDL ve apolipoprotein B düzeylerinde artış bildirilmiştir (Staub ve ark 1992). Ancak kolesterol düzeyinde görülen bu artış daha az aterojenik olan geniş -LDL ve geniş-HDL düzeylerindeki artışa bağlıdır (Pearce ve ark 2008). Steals ve ark'nın (1990) sıçanlar üzerinde yaptığı deneysel bir çalışmada LDL reseptör mRNA'sında azalma ve LDL yarılanma ömründe uzama olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aşikar hipotiroidide serum HDL düzeyinde azalma olmaktadır (Kung ve ark 1995). Danese ve ark'nın (2000) yaptığı bir meta-analizde ise LDL'de ılımlı bir düşüş olduğu ve HDL düzeyinin değişmediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda gruplardaki hastaların kan basınçları ve lipid profilleri incelendiğinde gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından bir fark

tespit edilmemiştir. Bunun hastaların yaş ortalamalarının düşük olmasına ve yeni tanı almış hipotiroidi hastalarından oluşmalarına bağlı olabilir. Diğer taraftan aşikar hipotiroidi hastalarında hem total kolesterol hem de LDL kolesterol değerleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. HDL kolesterol düzeyleri ise aşikar hipotiroidi grubunda daha düşük olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda aşikar hipotiroidi hastalarında saptanan bu lipid profilinin ateroskleroz gelişimi açısından bir risk faktörü oluşturduğu görülmektedir.

İlk kez Pignoli ve ark (1986) tarafından ana karotis arterlerin duvar kalınlığının B-mode ultrasonografi kullanılarak in vitro ölçülmesi ile tariflenen KİMK ateroskleroz gelişiminde non-invaziv bir belirteç olarak kullanılmaktadır (Jadhav 2001, Mayet 2002, Mukherjee 2002, O'Leary and Polak 2002, Peters ve ark 2011). Artmış KİMK'nın miyokard infarktüsü, felç ve kardiyovasküler ölüm riskinin güçlü bir belirteci olduğu bildirilmiştir (Peters ve ark 2011). KİMK'da yıllık artışın cinsiyet, yaş, sigara, diyabet, HDL, LDL, trigliserid, hipertansiyon, sistolik kan basıncı ve vücut kütle indeksi ile ilişkisi bulunmaktadır (Chambless ve ark 2002, Yanez ve ark 2002, Bots ve ark 2003, van der Meer ve ark 2003, Mackinnon ve ark 2004). KİMK'nın diabetes mellitus ve bozulmuş glukoz metabolizmasında arttığını ve potansiyel kardiyovasküler riskin tespitinde kullanılabileceğini belirten araştırmalar mevcuttur (Escobedo ve ark 2009, Ito ve ark 2010, Poppe ve ark 2010, Karbek ve ark 2011). Nagasaki ve ark (2003) hipotiroidi hastalarında artmış KİMK tespit etmişler ve bu hastalara bir yıllık levotiroksin tedavisi başlandığında KİMK'da azalma saptamışlardır. Subklinik hipotiroidi sırasında artan KİMK'nın ise levotiroksin tedavisi sonrasında yeterli düzeyde azalmadığı bildirilmiştir (Monzani and Caraccio 2004). Diğer taraftan Kim ve ark (2009) bir yıllık levotiroksin tedavisi alan subklinik hipotiroidi hastalarında KİMK'da azalma tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda aşikar hipotiroidi hastalarında KİMK diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Subklinik hipotiroidi hastalarında KİMK kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmakla beraber istatistiksel bir fark tespit edilememiştir. Aşikar hipotiroidide yüksek olan KİMK'nın hipotiroidi hastalarında artmış ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini gösterdiğini düşünüyoruz. Ayrıca aşikar hipotiroidi hastalarında 6 aylık levotriksin tedavisi sonrası KİMK tedavi öncesine göre anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir. Bu sonuçta hipotiroidi hastalarında levotiroksin tedavisinin kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz açısından koruyucu olduğunu göstermektedir.

Miyokard hasarı için biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılan K-YABP ilk kez 1988 yılında hasarlı miyokarddan salındığı tespit edilmiştir (Zschiesche ve ark 1995). Artmış plazma K-YABP düzeyleri konjestif kalp yetmezlikli hastalarda ventrikül fonksiyonunda ilerleyici bozulmayı gösterir ve kötü prognoz bulgusudur (Setsuta ve ark 2002). Bazı çalışmalarda artmış plazma K-YABP seviyesinin akut koroner sendromlu hastalarda yüksek kardiyak olay ve kardiyak mortalite riski ile korelasyonu bildirilmektedir (Ishii ve ark 2003, Erlikh ve ark 2003). Akbal ve ark (2009) serumdaki K-YABP düzeyinin metabolik sendromlu hastalarda arttığını bildirmişlerdir. Karbek ve ark (2011) ise prediyabetik hastalarda serum K-YABP düzeylerinin arttığı ve KİMK'nın kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve aralarında pozitif korelasyon bulunduğunu saptanmışlardır. Bu çalışmalar K-YABP'nin metabolik sendromlu veya prediyabetik hastalarda subklinik aterosklerozun ve bozulmuş yağ asidi metabolizmasının bir bulgusu olabileceğini göstermektedir. Vianello ve ark (2013) ise Down Sendromlu hastalarda düşük olan serum K-YABP düzeylerinin Down sendromlularda daha az görülen ateroskleroz gelişimiyle ilgisi olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim araştırmalarımıza göre literatürde K-YABP düzeylerinin tiroid hormonları ile ilişkisini ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda hipotiroidili hastalarda serum K-YABP düzeyleri incelenmiş ve aşikar hipotiroidi hastalarında serum K-YABP düzeylerinin gerek subklinik hipotiroidili hastalarda gerekse kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Subklinik hipotiroidi hastalarında serum K-YABP düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca aşikar hipotiroidi hastalarında serum K-YABP düzeyleri 6 aylık tedavi sonrası anlamlı olarak düşmektedir. Buna göre özellikle aşikar hipotiroidi hastalarında serum K-YABP düzeyindeki artışın subklinik ateroskleroz ve yağ asit metabolizmasındaki bozukluğun bir göstergesi olduğunu gösterebilir. Ancak KİMK ile serum K-YABP düzeyi arasındaki anlamlı olmayan düşük pozitif korelasyonun K-YABP'nin tek başına tüm aterosklerotik süreci açıklayamayacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda bazı sınırlayıcı faktörler bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi örneklem genişliğinin düşük olmasıdır. Bu özellikle istatistiksel değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Ayrıca hipotiroidi hastalarının ortalama yaşının düşük olması ve hastaların hipotiroidi süresinin bilinmemesi lipid profili ve aterosklerotik göstergelerin değerlendirmesini zorlaştırmıştır. Çalışmanın bir başka sınırlayıcı faktörü ise 6 aylık levotiroksin tedavisi sonrası hastaların lipid profilinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Buna

bağlı olarak bu hastalarda levotiroksin tedavisinin ateroskleroza etkisini tek başına KİMK ve K-YABP ile açıklanmasını güçleştirmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda aşikar hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol gruplarından oluşan hastalar demografik bulgular, lipid profilleri, KİMK ve serum K-YABP düzeyleri açısından incelenmiştir. Ayrıca aşikar hipotiroidi hastalarının KİMK ölçümleri ve serum K-YABP düzeyleri 6 aylık levotiroksin tedavisi sonrası tekrar değerlendirilmiş ve tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırılmıştır. Buna göre aşikar hipotiroidi hastalarında total kolesterol, LDL kolesterol, KİMK ve K-YABP düzeyleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. KİMK ve K-YABP düzeyleri arasında düşük dereceli pozitif korelasyon bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aşikar hipotiroidi hastalarında 6 aylık levotiroksin tedavisi sonrası gerek KİMK gerekse K-YABP düzeylerinde anlamlı derecede düşüş tespit edildi. Subklinik hipotiroidi hastalarında ise hem KİMK hem de K-YABP kontrol grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel anlamlı bir fark saptanamadı.

Yayınlanmış literatürler incelendiğinde bu çalışma hipotiroidi ve K-YABP ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Biz hipotiroidi hastalarında K-YABP yüksekliğinin lipid metabolizmasındaki bozukluğu ve ateroskerozu göstermekte bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz. Bu sonuçlar bize aşikar hipotiroidi hastalarında subklinik hipotiroidi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ateroskleroz gelişimine yatkınlık olduğunu ve K-YABP yüksekliğinin subklinik ateroskerozu belirlemede bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını göstermesi bakımından erken bir gösterge olabilir.

Çalışmanın bir başka önemli bulgusu ise aşikar hipotiroidi hastalarında artan kardiyovasküler risk belirteçlerinin 6 aylık levotiroksin tedavisi sonrası düşüş eğiliminde olmasıdır. Bu levotiroksin tedavisinin hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler risk açısından koruyucu bir tedavi olduğunu göstermektedir. Ancak gerek çalışmamızdaki örneklem büyüklüğünün az olması gerekse tek başına K-YABP yüksekliğinin tüm ateroskleroz patogenezi açıklamadığı daha geniş serilerde ve tüm aterosklerotik süreci analiz eden çalışmaların gerekliliğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

- Aber CP. The heart in hypothyroidism. *Am Heart J* 1964; 68: 428-30.
- Akbal E, Özbek M, Güneş F, Akyürek Ö, Üreten K, Delibaşı T. Serum heart type fatty acid binding protein levels in metabolic syndrome. *Endocrine* 2009; 36: 433-7.
- Alagöl M, Tiroid hastalıkları. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, ed. E. Sencer. 2001: Nobel Tıp Kitabevleri. p. 95-103, 121.
- Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis and Management. *Med Clin N Am*. 2012; 96: 203-21.
- Bauer M, Silverman DH, Schlagenhauf F, et al. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(8): 2922-9.
- Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, et al. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet* 2007; 369(9561): 597-611.
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002; 137: 904-14.
- Bots ML, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Left, right, near or far wall common carotid intima-media thickness measurements: associations with cardiovascular disease and lower extremity arterial atherosclerosis. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(7): 801-7.
- Bots ML, Evans GW, Riley W, et al. The osteoporosis prevention and arterial effects of tiboLone (OPAL) study: design and baseline characteristics. *Control Clin Trials* 2003; 24(6): 752-75.
- Bots ML, Sutton-Tyrrell K. Lessons from the past and promises for the future for carotid intima-media thickness. *JACC* 2012; 60(17): 1599-604.
- Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994; 331: 847-53.
- Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1327-30.
- Burman KD, McKinley-Grant L. Dermatologic aspects of thyroid disease. *Clin Dermatol* 2006; 24(4): 247-55.

- Cantürk Z, Çetinarslan B, Tarkun I, Cantürk NZ, Özden M, Duman C. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2003; 13: 971-7.
- Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2438-44.
- Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033-41.
- Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 732-7.
- Chambless LE, Folsom AR, Davis V, et al. Risk factors for progression of of common carotid atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155(1): 38-47.
- Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003; 166: 379-86.
- Ciccione MM, Balbarini A, Porcelli MT, Santoro D, Cortese F, Scicchitano P, et al. Carotid artery intima-media thickness: normal and percentile values in the Italian population (CAMP Study). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18(4): 650-5.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142-54.
- Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993-3001.
- Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 1996; 335:99-107.
- Davis PJ, Davis FB. Acute cellular actions of thyroid hormone and myocardial function. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(suppl): S16-S23.
- De Groot JL. *Endocrinology*, 14 ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia; 2001.
- Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr* 2007; 10(12A): 1571-80.

- Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J* 2002; 143: 718-24.
- Di Bello V, Monzani F, Giorgi D, et al. Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 13: 832-40.
- Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 1995; 155:1490-5.
- Dijk JM, van der GR, Bots ML, Grobbee DE, Algra A. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J.* 2006; 27(16): 1971-8.
- Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990; 88: 626-30.
- Dillmann W, Tiroid. 22. ed. Cecil textbook of medicine, ed. A. Goldman. 2006: Günes kitabevi. p. 1391-1394, p. 1402-1406.
- Doğan S, Plantinga Y, Dijk SM, van der GY, Grobbee DE, Bots ML. Manual B-mode versus automated radio-frequency carotid intima-media thickness measurements. *J Am Soc Echocardiography.* 2009; 22(10): 1137-44.
- Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12(4): 287-93.
- Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 1003-7.
- Ebert EC. The thyroid and the gut. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(6): 402-6.
- Endo T, Kaneshige M, Nakazato M, et al. Autoantibody against thyroid iodide transporter in the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis possesses iodide transport inhibitory activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 228(1): 199-202.
- Eng PH, Cardona GR, Fang SL, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinol* 1999; 140(8): 3404-10.
- Erlikh A, Trifonov I, Katrukha A, Gratsianskii N. Prognostic value of serum heart fatty acid-binding protein in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: results of follow-up for 6 months. *Circulation* 2003; 18: IV-648.
- Escobedo J, Schargrodsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet CP, Vinueza R, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Latin America and its association with

- subclinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 52.
- Everts ME, Verhoeven FA, Bezstarosti K, et al. Uptake of thyroid hormone in neonatal rat cardiac myocytes. *Endocrinology* 1996; 137: 4235-42.
- Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1996-2000.
- Fredlund BO, Olsson SB. Long QT interval and ventricular tachycardia of “torsade de pointe” type in hypothyroidism. *Acta Med Scand.* 1983; 213: 231-5.
- Gamble G, Beaumont B, Smith H, et al. B-mode ultrasound images of the carotid artery wall: correlation of ultrasound with histological measurements. *Atherosclerosis* 1993; 102(2): 163-73.
- Geul KW, Van Sluisveld IL, Grobbee DE, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: Association with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Sep; 39(3):275-80.
- Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 581-5.
- Glatz JF, van der Vusse GJ. Cellular fatty acid binding proteins: their function and physiological significance. *Prog Lipid Res* 1996; 35: 243-82.
- Graettinger JS, Muenster JJ, Checchia CS, Grissom RL, Campbell JA. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest* 1958; 37: 502-10.
- Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.
- Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 1997; 350(9080): 755-6.
- Hermens WT. Mechanisms of protein release from injured heart muscle. *Dev Cardiovasc Med.* 1998; 205: 85-98.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition

- Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2): 489-99.
- Hueston WJ, King DE, Geesey ME. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2005; 63: 582-7.
- Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascular Pharmacology.* 2010; 52: 151-6.
- Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, et al. Low T3 syndrome: A strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003; 107: 708-13.
- Ishii J, Nakamura Y, Naruse H. Heart-type fatty acid-binding protein is a useful marker for diagnosis of acute myocardial infarction and risk stratification of cardiac mortality and cardiac events in patients with early hours of acute coronary syndrome. *Circulation* 2003; 18: IV-316.
- Ito H, Komatsu Y, Mifune M, Antoku S, Ishida H, Takeuchi Y, et al. The estimated GFR, but not the stage of diabetic nephropathy graded by the urinary albumin excretion, is associated with the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 18.
- Jadhav UM. Carotid intima media thickness as independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J.* 2001; 53: 458-62.
- Jameson JL, WA, Tiroid bezi hastalıkları. 15. ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, ed. F.A. Braunwald E, Kasper DL. 2004: Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies. p. 2061-2069.
- Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 665-79.
- Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 1997; 28(3): 665-71.
- Karbek B, Özbek M, Bozkurt NC, Ginis Z, Güngüneş A, Ünsal İÖ, Cakal E, Delibaşı T. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP): Relationship with arterial intima-media thickness and role as diagnostic marker for atherosclerosis in patients with impaired glucose metabolism. *Cardiovasc Diab* 2011; 10: 37-
- Kim SK, Kim SH, Park KS, Park SW, Cho YW. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement. *Endocrine Journal* 2009; 56: 753-758.

- Kiss E, Jakab G, Kranias EG, et al. Thyroid hormone induced alteration in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 1994; 75: 245-251.
- Klein I, Ojamaa K. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Warner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, edit. 8. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, p. 777-82.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001; 344(7): 501-9.
- Kologlu EG, *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. 2 ed. Ankara: MN Medikal & Nobel. 2005, p. 158-168,240.
- Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50(5): 655-9.
- Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 445-9.
- Ladenson PW, Sherman SI, Boughman RL, et al. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 5251-5.
- Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, et al. Flow-mediated, endothelium dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997; 7: 411-4.
- Lindsay RS, Toft AD. Hypothyroidism. *Lancet* 1997; 349: 413-7.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosval M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115 (4): 459-67.
- Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, et al. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002; 12: 421-5.
- Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett* 2004; 25: 262-6.
- Maatman RG, van der Westerlo EM, van Kuppevelt TH, Veerkamp JH. Molecular identification of the liver and the heart type fatty acid binding proteins in human and rat kidney. Use of the reverse transcriptase polimerase chain reaction. *Biochem J* 1992; 288: 285-90.

- Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Buehler A, von Kegler S, Markus HS. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke* 2004; 35(9): 2150-4.
- Mayet J. Is carotid artery intima media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 77-81.
- McAllister RM, Delp MD, Loughlin MH. Thyroid status and exercise tolerance. *Cardiovascular and Metabolic Consideration. Sport Med.* 1995; 20: 189-98.
- McDermott MM, Feinglass J, Sy J, et al. Hospitalized congestive heart failure patients with preserved versus abnormal left ventricular systolic function: clinical characteristics and drug therapy. *Am J Med* 1995; 99: 629-35.
- Monzani F, Caraccio M. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The Journal Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89: 2099-106.
- Morkin E. Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation* 1993; 87: 1451-60.
- Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2001; 155: 195-200.
- Mukherjee D. Carotid artery intimal medial thickness: Indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J.* 2002; 144: 753-9.
- Müller B, Tsakiris DA, Roth CB, et al. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 131-7.
- Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol* 2003; 59:607-12.
- Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 154-8.
- Napoli R, Biondi B, Guardasole V, et al. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation* 2001; 104: 3076-80.

- NCEP Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001 Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 16; 285(19): 2508-9.
- Nordyke RA, Gilbert FL Jr, Miyamoto LA, et al. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med.* 1993; 153(7): 862-5.
- O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC. et al. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993; 68(9): 860-6.
- Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4662-6.
- Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148: 832-45.
- Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996a; 6: 505-12.
- Ojamaa K, Klemperer JD, MacGillivray SS, et al. Thyroid hormone and hemodynamic regulation of beta-myosin heavy chain promoter in the heart. *Endocrinology* 1996b; 137: 802-8.
- Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, Kawamura K, Asayama K, Kimura H, et al. Human heart type cytoplasmic fatty acid binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 231-8.
- O'Leary DH, Polak JF. Intima-Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol.* 2002; 90(suppl): 18L-21L.
- Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, Thompson PD. Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism* 2004; 53: 278-9.
- Park KW, Dai HB, Ojamaa K, et al. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg* 1997; 85: 734-8.
- Pearce EN, Wilson PW, Yang Q, et al. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short-term hypothyroidism and a population-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3): 888-94.

- Pelsers MM, Hanhoff T, van der Voort D, Arts B, Peters M, Ponds R, et al. Brain and heart type fatty acid binding proteins in the brain: tissue distribution and clinical utility. *Clin Chem* 2004; 50: 1568-75.
- Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta*. 2005; 352: 15-35.
- Peters SAE, Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness: a suitable alternative for cardiovascular risk as outcome? *Eur J Cardio Prevention and Rehab*. 2011; 18(2): 167-74.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74(6): 1399-406.
- Poppe KK, Whalley GA, Sornaratne JB, Keelan S, Bagg W, Triggs CM, et al. The role of echocardiographic left ventricular mass and carotid intima-media thickness in the cardiovascular risk assessment of asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med J* 2010;
- Rapoport B. Pathophysiology of Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. *Annu Rev Med*. 1991; 42: 91-6.
- Ridgway EC, McCammon JA, Benotti J, et al. Acute metabolic responses in myxedema to large doses of intravenous L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1972; 77(4): 549-55.
- Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events and death. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2460-6.
- Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 379-86.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(suppl II): 56-65.
- Schreiber A, Specht B, Pelsers MM, Glatz JF, Börschers T, Spener F. Recombinant human heart type fatty acid binding protein as Standard in immunochemical assays. *Clin Chem Med Lab* 1998; 36: 283-8.
- Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle Nerve* 2002; 26(1): 141-4.
- Sengul E, Çetinarslan B, Tarkun I, Cantürk Z, Türemen E. Homocysteine concentrations in subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2004; 30: 351-9.

- Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, Takano T. Use of cytosolic and myofibril markers in detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2002; 113: 717-22.
- Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA*. 1995; 273(10): 808-12.
- Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008; 125: 41-8.
- Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996; 42: 140-5.
- Staels B, van Tol A, Chan L, Will H, Verhoeven G, Auwerx J. Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase, and low density lipoprotein receptor in rats. *Endocrinology* 1990; 127: 1144-52.
- Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin prolactin and thyroid reserve and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992; 92: 631-42.
- Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3731-7.
- Torino F, Corsello SM, Longo R, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(4): 219-28.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23(1): 75-80.
- Walker JD, Crawford FA, Kato S, et al. The novel effects of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on myocyte contractile function and beta-adrenergic responsiveness in dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 672-9.
- van der Meer I, Iglesias del SA, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JC. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003; 34(10): 2374-9.

- Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 2011; 99: 39-51.
- Vianello E, Dogliotti G, Dozio E, Romanelli MMC. Low heart type fatty acid binding protein level during aging may protect down syndrome people against atherosclerosis. *Immunity and Ageing* 2013; 10: 2.
- Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue doppler. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4350-5.
- Wieshammer S, Keck FS, Waitzinger J, ET AL. Acute hypothyroidism slows the rate of left ventricular diastolic relaxation. *Can J Physiol Pharmacol* 1989; 67: 1007-10.
- Wolff J, Chaikoff IL, et al. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinol* 1949; 45(5): 504-13.
- Wolfrum C, Borrmann CM, Borchers T, Spener F. Fatty acids and hypolipidemic drugs regulate peroxisome proliferator activated receptors α and γ mediated gene expression via liver fatty acid binding protein: a signaling path to the nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2323-8.
- Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(4): 482-6.
- Yanez III ND, Kronmal RA, Shemanski LR, Psaty BM. A regression model for longitudinal change in the presence of measurement error. *Ann Epidemiol* 2002; 12(1): 34-8.
- Zschesche W, Kleine AH, Spitzer E, Veerkamp JH, Glatz JF. Histochemical localization of heart-type fatty acid binding protein in human and murine tissues. *Histochem Cell Biol.* 1995; 103: 147-56.
- Zulewski H, Muller B, Exer P, et al. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(3): 771-6.